

# MONOGRAFÍAS

Volumen 3, Número 2, Julio 2015

## **Importancia de la utilización de las estatinas de alta intensidad: justificación y evidencias**

COORDINADOR  
*Juan Pedro-Botet*



# MONOGRAFÍAS

© Copyright 2015 Sociedad Española de Cardiología

**Edita la Sociedad Española de Cardiología**  
**Edición y Administración: Elsevier España, S.L.U.**

**Av. Josep Tarradellas, 20-30, 08029 Barcelona**  
**Tel. 932 000 711**

**Zurbano, 79, planta 4ª, 28010 Madrid.**  
**Tel. 914 021 212**

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.  
Esta publicación se imprime en papel no ácido.  
This publication is printed in acid-free paper.



# MONOGRAFÍAS

Volumen 3, Número 2, Julio 2015

## **Importancia de la utilización de las estatinas de alta intensidad: justificación y evidencias**

**Coordinador:** *Juan Pedro-Botet*

### **Sumario**

---

**Pasado, presente y futuro de las estatinas** ..... 1

*Juan Pedro-Botet y Elisenda Climent*

**Impacto del tratamiento hipolipemiante intensivo.**

**Principales indicaciones de las estatinas de alta potencia** ..... 8

*Iñaki Lekuona*

**Actualización sobre los beneficios y riesgos de la utilización**

**de estatinas de alta potencia** ..... 19

*Nekane Murga*

**Impacto farmacoeconómico de las estatinas de alta potencia**

**en la prevención cardiovascular** ..... 25

*Juan Cosin Sales*

Esta monografía ha sido patrocinada por Ferrer.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos



# Pasado, presente y futuro de las estatinas

Juan Pedro-Botet\* y Elisenda Climent

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

## ■ Introducción

La complejidad de la estructura y la síntesis del colesterol ha despertado históricamente un gran interés y lo han convertido en la molécula pequeña más laureada, con 13 Premios Nobel. De entre estos, el más reciente es el concedido a Goldstein y Brown<sup>1</sup> por el descubrimiento del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

La mayoría de las células de los mamíferos pueden producir colesterol, dado que es un componente esencial de las membranas celulares y el precursor inmediato de las hormonas esteroideas y los ácidos biliares. Su biosíntesis, descrita durante los años cincuenta y sesenta, es un proceso complejo en el que participan algo más de una treintena de enzimas. Los primeros intentos de inhibir la síntesis de colesterol fueron desastrosos. Así, el triparanol, que la inhibe en una etapa tardía, se introdujo para uso clínico a mediados de los años sesenta y se retiró poco después debido a la aparición de cataratas y efectos adversos cutáneos, atribuidos a la acumulación tisular de desmosterol, sustrato de la enzima inhibida<sup>2</sup>.

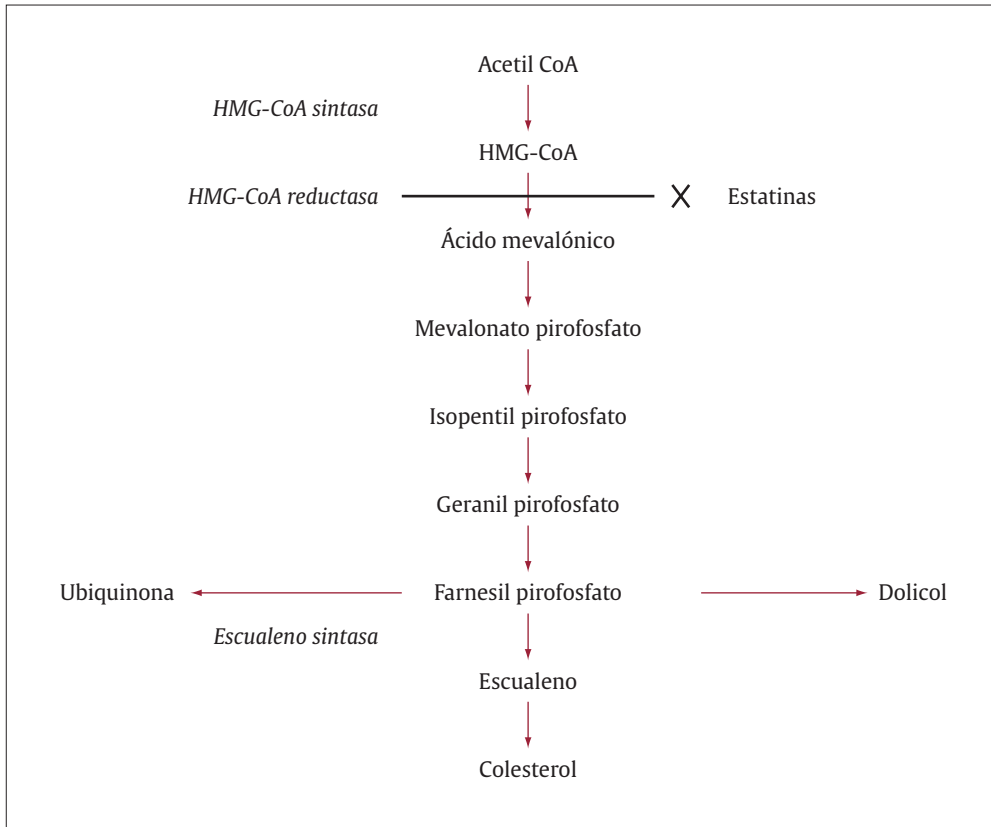
## ■ El pasado: descubrimiento de las estatinas

La hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa es la enzima limitante de la ruta biosintética del colesterol (figura 1). En contraste con el desmosterol y otros metabolitos de las etapas más tardías, el hidroximetilglutarato es soluble en agua y hay vías metabólicas alternativas para su distribución cuando se inhibe la HMG-CoA reductasa, por lo que no se acumulan precursores potencialmente tóxicos. Por lo tanto, la HMG-CoA reductasa era una diana terapéutica atractiva, y en la década de los setenta, en una búsqueda de agentes antimicrobianos, el microbiólogo japonés Akira Endo<sup>3,4</sup> aisló la compactina (ML236B) en un caldo de fermentación de *Penicillium citrinum* (figura 2). Los estudios experimentales señalaron que la compactina no era lo suficientemente potente para utilizarla como un agente antigonocócico, pero sí era capaz de disminuir la colesterolemia en el conejo<sup>5</sup>, el mono<sup>6</sup> y el perro<sup>7</sup>. Sin embargo, algunos investigadores se desinteresaron al constatar que la compactina no disminuía el colesterol plasmático en la rata<sup>8</sup>, debido a, como se señaló con posterioridad, la inducción masiva de la HMG-CoA reductasa en el hígado de la rata por los inhibidores de la enzima<sup>9,10</sup>.

En 1978, Alberts et al<sup>11</sup> hallaron un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa en un caldo de fermentación de *Aspergillus terreus*, que denominaron mevinolina y más tarde lovastatina (figura 3). En abril de 1980, después de los pertinentes estudios de seguridad en animales de experimentación, se efectuaron los primeros ensayos clínicos con lovastatina en voluntarios sanos, y se demostró su eficacia para reducir las concentraciones de colesterol unido a las LDL (cLDL), sin efectos adversos<sup>12,13</sup>. En 1982 se llevaron a cabo investigaciones clínicas en situaciones de alto riesgo cardiovascular, para evaluar su efecto en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota refractaria a la terapia existente entonces. Se observaron importantes reducciones en el cLDL con muy pocos efectos secundarios<sup>14,15</sup>, resultados corroborados más tarde por Thompson et al<sup>16</sup> en pacientes con HF heterocigota en aféresis. Globalmente, el programa de desarrollo clínico de la lovastatina puso de manifiesto una importante disminución de las lipoproteínas

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

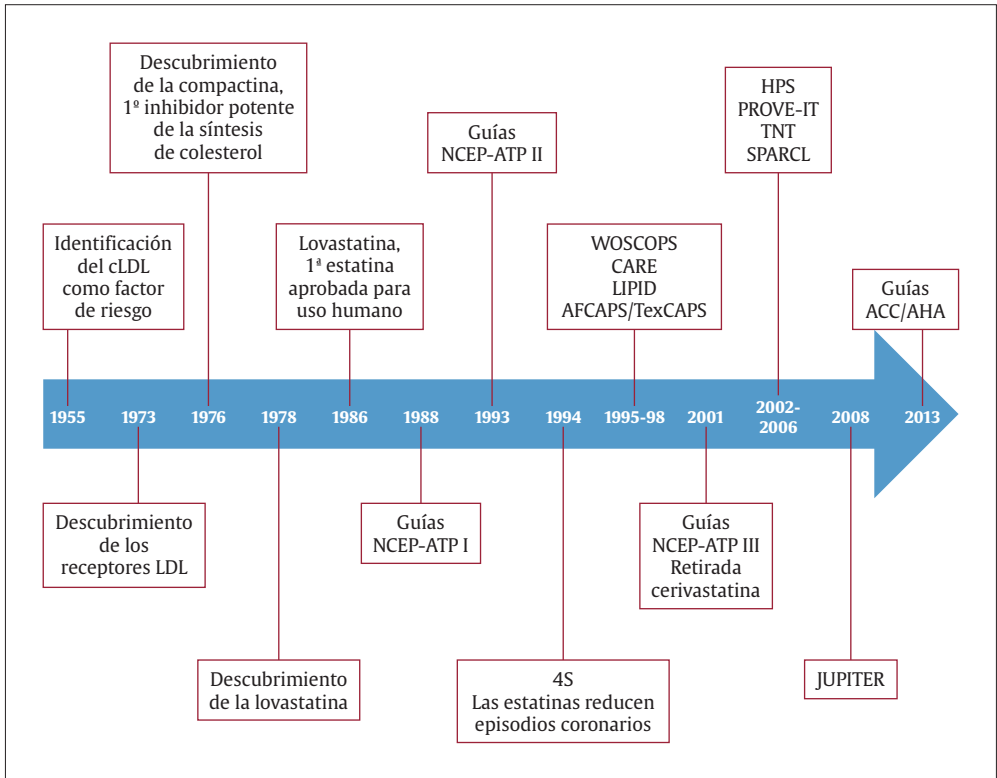


**Figura 1** Biosíntesis de colesterol. Mecanismo de acción de las estatinas.

que contienen la apolipoproteína B, especialmente las LDL y, en menor medida, los triglicéridos, así como un discreto aumento en el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), con un excelente perfil de seguridad. El 31 de agosto de 1987, el fármaco obtuvo la aprobación regulatoria de la *Food and Drug Administration* (FDA). Hay que tener en cuenta que, antes de 1987, el arsenal farmacológico hipolipemiente se limitaba a los secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico, fibratos y probucol. Por desgracia, todos estos tratamientos tienen una eficacia y tolerabilidad escasas. Por lo tanto, la disponibilidad de la lovastatina para su prescripción clínica, facilitó a los médicos la capacidad de obtener por primera vez notables reducciones del colesterol plasmático. La lovastatina a su dosis máxima de 80 mg/día produjo una reducción media de cLDL del 40%<sup>17-20</sup>, muy superior a la conseguida con cualquiera de los tratamientos anteriores.

La simvastatina, derivado semisintético de la lovastatina, difiere de ésta en el grupo metilo adicional en la cadena lateral; se aprobó su comercialización en Suecia en 1988 y posteriormente en todo el mundo. A continuación, siguieron en 1991 la pravastatina, obtenida a partir de la compactina por biotransformación, la fluvastatina en 1994, la atorvastatina en 1997, la cerivastatina en 1998, la rosuvastatina en 2003 y la pitavastatina también en 2003 en Japón. Las estructuras de estos fármacos se muestran en la figura 3. Todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa producen un efecto cualitativamente similar en el perfil lipídico; cuantitativamente, la media de reducción de cLDL alcanzable con la dosis máxima recomendada de las diferentes estatinas varía del 35 al 60%.





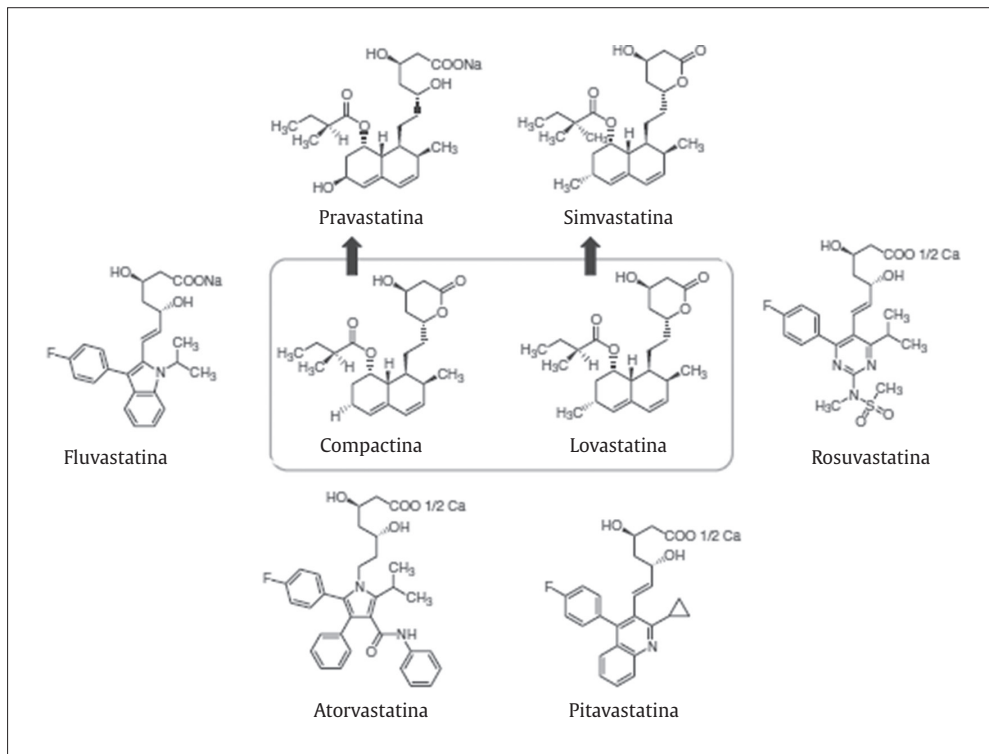
**Figura 2** Principales hitos en la historia evolutiva del colesterol. ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

## ■ Presente

Desde la década de los noventa del siglo xx, numerosas evidencias procedentes de los grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados han confirmado los beneficios cardiovasculares del tratamiento con estatinas en monoterapia, tanto en prevención primaria y secundaria como en la progresión de la aterosclerosis<sup>21-28</sup>. Además, se ha disipado cualquier duda sobre el excelente perfil de seguridad de las estatinas<sup>29</sup>, que las sitúa como el fármaco de elección en el control de la hipercolesterolemia y la prevención cardiovascular.

Asimismo, se ha establecido con claridad la relación directa existente entre la reducción de cLDL y la incidencia de eventos cardiovasculares<sup>30</sup>, de forma que por cada mmol/l (~40 mg/dl) de descenso de la concentración de cLDL, se consigue una reducción del riesgo cardiovascular del 20%. Es más, en los últimos años, diversos estudios clínicos han demostrado que cuanto mayor es la reducción de las concentraciones de colesterol, menor es el riesgo de sufrir un evento cardiovascular<sup>31</sup>.

A finales de 2013 aparecieron las nuevas recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia del *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>32</sup> (ACC/AHA), que suponen un cambio de paradigma en la prevención cardiovascular. Esta guía se basa en el trata-



**Figura 3** La compactina y sus análogos.

miento con estatinas de alta o moderada intensidad en cuatro grupos de pacientes con alto riesgo cardiovascular bien identificados, y abandona los objetivos terapéuticos de cLDL. Un reciente análisis del impacto de las guías estadounidenses en un escenario real de práctica clínica señala que su aplicación supondría un incremento del 25% en las prescripciones de estatinas y una disminución del 68% de los otros fármacos hipolipemiantes<sup>33</sup>. En nuestro medio, Brotons et al<sup>34</sup> evaluaron el impacto de las nuevas guías estadounidenses en el manejo y tratamiento de la dislipemia en una población laboral española y concluyó que su aplicación conllevaría la identificación de un mayor número de pacientes de alto riesgo y tratar con hipolipemiantes a más población que con las recomendaciones europeas. En concreto, se debería tratar a 20.558 trabajadores si se sigue la guía estadounidense y solo a 2.612 siguiendo las recomendaciones de las sociedades europeas, con lo que el coste diario de estatinas se multiplicaría casi por 8.

**■ Futuro**

La mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria ha disminuido notablemente en las últimas décadas, y ello se debe por igual a la aplicación de las terapias basadas en la evidencia del síndrome coronario agudo y el control de los principales factores de riesgo cardiovascular<sup>35</sup>. A pesar de ello, un gran porcentaje de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular continúan sin alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL. En este sentido, el EUROASPIRE IV<sup>36</sup>, registro de 7.998 pacientes con edad < 80 años en prevención secundaria, pertenecientes a 24 países, constató que alre-

dedor del 87% de los pacientes estaban tomando fármacos hipolipemiantes, estatinas casi exclusivamente; de estos, el 58% tenía el cLDL < 100 mg/dl, pero solo el 21% alcanzó el objetivo < 70 mg/dl. En nuestro medio, el estudio EDICONDIS-ULISEA, realizado en las unidades de lípidos y riesgo cardiovascular acreditadas por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, encontró resultados similares y el 65% tenía el cLDL < 100 mg/dl, pero solo el 18% tenía < 70 mg/dl<sup>37</sup>. Se han señalado como causas principales de la deficiente prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular la prescripción inadecuada, un bajo cumplimiento de los pacientes con el estilo de vida y el abandono del tratamiento farmacológico tras un tiempo<sup>38</sup>. Los laboratorios Ferrer, en colaboración con el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular, han desarrollado una polipastilla que contiene tres principios activos: 100 mg de ácido acetilsalicílico, atorvastatina 20 mg y tres dosis distintas de ramipril (2,5, 5 y 10 mg), dirigida al tratamiento de los pacientes con un evento cardiovascular previo. Los estudios FOCUS-1 y FOCUS-2<sup>39</sup>, diseñados para testar esta estrategia terapéutica en España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay, han demostrado la utilidad de la polipastilla al simplificar la terapia y conseguir un aumento relativo de un 22% de pacientes adherentes al tratamiento en prevención secundaria. Por lo tanto, la adopción de esta estrategia en países en desarrollo puede tener una amplia repercusión social y económica; en nuestro entorno, la polipastilla debe mejorar, sin duda alguna, la adherencia de un numeroso grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. La reducción de eventos en estos pacientes la convierte también en una opción coste-efectiva en países desarrollados.

Por otra parte, es posible que para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, entre los que cabe destacar aquellos en prevención secundaria, el objetivo terapéutico radique en alcanzar concentraciones de cLDL cuanto más bajas y cuanto antes mejor. En el *Heart Protection Study*<sup>26</sup>, la reducción del riesgo cardiovascular fue similar en los pacientes con cifras de cLDL altas y bajas. Boekholdt et al<sup>40</sup>, en un reciente metanálisis, han mostrado que los pacientes que alcanzaron concentraciones muy bajas de cLDL (< 50 mg/dl) tenían menos riesgo de eventos cardiovasculares que los que lograron valores moderadamente bajos. El estudio IMPROVE-IT<sup>41</sup>, presentado en el congreso de la AHA en noviembre de 2014, en pacientes con síndrome coronario agudo, demostró que el beneficio asociado a la reducción de cLDL es continuo y se mantiene al menos hasta los 53 mg/dl, y que concentraciones de cLDL bajas (< 50 mg/dl) se han mostrado seguras a largo plazo. Por lo tanto, y a diferencia de otros parámetros biológicos como la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la glucemia, se puede afirmar que no hay un umbral por debajo del cual la reducción del cLDL no se acompañe de beneficios clínicos, y no hay evidencia de efectos adversos como resultado de la reducción de cLDL a valores muy bajos.

Por lo tanto, es razonable vaticinar que el tratamiento de las dislipemias y del riesgo cardiovascular en general se basará cada vez más en las combinaciones terapéuticas. Ello no nos debe extrañar, dado que pacientes afectados de otras enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reciben muy frecuentemente un tratamiento farmacológico combinado.

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno

## ■ Bibliografía

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;23:34-47.
2. Kirby TJ. Cataracts produced by triparanol (MER-29). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1967;65:494-543.
3. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)*. 1976;29:1346-8.

4. Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem.* 1977;77:31-6.
5. Watanabe Y, Ito T, Saeki M, Kuroda M, Tanzawa K, Mochizuki M, et al. Hypolipidemic effects of CS-500 (ML-236B) in WHHL-rabbit, a heritable animal model for hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 1981;38:27-31.
6. Kuroda M, Tsujita Y, Tanzawa K, Endo A. Hypolipidemic effects in monkeys of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Lipids.* 1979;14:585-9.
7. Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K, Kitano N, Endo A. Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Atherosclerosis.* 1979;32:307-13.
8. Fears R, Richards DH, Ferres H. The effect of compactin, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase activity, on cholesterologenesis and serum cholesterol levels in rats and chicks. *Atherosclerosis.* 1980;35:439-49.
9. Singer II, Scott S, Kazakis DM, Huff JW. Lovastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase directly on membranes of expanded smooth endoplasmic reticulum in rat hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85:5264-8.
10. Bergstrom JD, Bostedor RG, Rew DJ, Geissler WM, Wright SD, Chao YS. Hepatic responses to inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase: a comparison of atorvastatin and simvastatin. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1389:213-21.
11. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77:3957-61.
12. Tobert JA, Bell GD, Birtwell J, James I, Kukovetz WR, Pryor JS, et al. Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, in healthy volunteers. *J Clin Invest.* 1982;69:913-9.
13. Tobert JA, Hitzzenberger G, Kukovetz WR, Holmes IB, Jones KH. Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis.* 1982;41:61-5.
14. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci.* 1983;80:4124-8.
15. Illingworth DR, Sexton GJ. Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1984;74:1972-8.
16. Thompson GR, Ford J, Jenkinson M, Trayner I. Efficacy of mevinolin as adjuvant therapy for refractory familial hypercholesterolaemia. *Q J Med.* 1986;60:803-11.
17. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lees RS, Stein EA, Tobert JA, et al. Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *Ann Intern Med.* 1987;107:609-15.
18. Lovastatin Study Group II. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. A multicenter study. *JAMA.* 1986;256:2829-34.
19. Lovastatin Study Group III. A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA.* 1988;260:359-66.
20. Lovastatin Study Group IV. A multicenter comparison of lovastatin and probucol for treatment of severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1990;66:22b-30b.
21. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, et al; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-7.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998;279:1615-22.
25. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
26. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.
27. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-65.

28. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
29. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
31. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-934.
33. Tran JN, Caglar T, Stockl KM, Lew HC, Solow BK, Chan PS. Impact of the new ACC/AHA guidelines on the treatment of high blood cholesterol in a managed care setting. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:430-43.
34. Brotons C, Calvo-Bonacho E, Moral I, García-Margallo MT, Cortés-Arcas MV, Puig M, et al. Impacto de las nuevas guías estadounidense y británica en el manejo y el tratamiento de las dislipemias en una población laboral española. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:906-11.
35. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
36. Gielen S, Landmesser U. The year in cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2014;35:307-12.
37. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 2013;25:155-63.
38. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 2:10-6.
39. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
40. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
41. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las sesiones científicas anuales de la *American Heart Association* (Chicago, Illinois, Estados Unidos, 15-19 de noviembre de 2014). *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:145.e1-e8.

# Impacto del tratamiento hipolipemiante intensivo. Principales indicaciones de las estatinas de alta potencia

Ñaki Lekuona\*

Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao, Vizcaya, España

## ■ Introducción

Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida presentan un riesgo alto o muy alto de eventos cardiovasculares. La mayor parte de las guías publicadas señalan objetivos estrictos de control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en estos pacientes a cifras < 70 mg/dl, una reducción del 50% cuando no se alcanzan dichos objetivos o ambos. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011<sup>1</sup> y la Guía de Prevención Europea 2012<sup>2</sup> así lo señalan para pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, es decir los que han sufrido una enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, ictus o enfermedad arterial periférica, los diabéticos tipo 1 o 2 con uno o más factores de riesgo cardiovascular y lesión subclínica o microalbuminuria, los que presentan enfermedad renal crónica con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y aquellos con puntuación > 10 calculada mediante la tabla SCORE. Más recientemente, la guía de tratamiento del colesterol de la *American College of Cardiology/American Heart Association*<sup>32</sup> (ACC/AHA)<sup>3</sup> de 2013 han abandonado los objetivos de cLDL y señalan la necesidad de utilizar estatinas de alta intensidad para disminuirlo en un 50% en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, definidos por ser portadores de enfermedad cardiovascular, con cifras muy elevadas de cLDL (> 190 mg/dl) o diabéticos de alto riesgo.

Como novedad, clasifican como de alta intensidad las estatinas capaces de reducir el cLDL en más de un 50% (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20 mg) y las demás estatinas quedan como de moderada o baja intensidad (tabla 1).

Se ha demostrado que las estatinas reducen la morbimortalidad cardiovascular, los eventos cardiovasculares en torno a un 20-22% por cada 1 mmol (38,7 mg/dl) de reducción del cLDL y en un 9% la mortalidad, sobre todo en el seno del síndrome coronario agudo. Además, se han demostrado reducciones de los eventos tanto en prevención primaria como en prevención secundaria<sup>4</sup>, y en la misma magnitud en varones que en mujeres<sup>5</sup>.

## ■ Tratamiento intensivo con estatinas

Algunos ensayos clínicos que han tratado de demostrar la superioridad del tratamiento más agresivo con estatinas no han conseguido los resultados esperados tanto en la reducción de todas las causas de mortalidad y la mortalidad cardiovascular o solamente reducción de la mortalidad cardiovascular. De hecho, un metanálisis<sup>6</sup> publicado en 2011, que incluía 10 estudios aleatorizados con 41.778 pacientes seguidos durante una media de 2,5 años, no encontró efectos estadísticamente significativos en todas las causas de mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,92; intervalo de confianza del 95% [IC95%, 0,83-1,03; p = 0,14; I<sup>2</sup> = 38%) o en las muertes por enfermedad cardiovascular (RR = 0,89; IC95%, 0,78-1,01; p = 0,07; I<sup>2</sup> = 34%). Cuando se valoró el objetivo compuesto de muerte por enfermedad coronaria más infarto agudo de miocardio no mortal, se

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: IGNACIO.LEKUONAGOYA@osakidetza.net (I. Lekuona).

**Tabla 1 Estatinas de intensidad alta y media**

<b>Alta intensidad</b>	<b>Media intensidad</b>
Reducción de cLDL $\geq$ 50%	Reducción de cLDL 30-50%
Atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 20/40 mg
Rosuvastatina 20/40 mg	Rosuvastatina 10 mg
	Simvastatina 40 mg
	Pravastatina 40 mg
	Fluvastatina 40 mg $\times$ 2
	Pitavastatina 4 mg

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.  
Modificada con permiso de Stone et al<sup>3</sup>.

encontró un efecto protector significativo del tratamiento con estatinas a altas dosis (*hazard ratio* [HR] = 0,90; IC95%, 0,84-0,96;  $p = 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ). También se halló un efecto significativo en los infartos no mortales (HR = 0,82; IC95%, 0,76-0,89;  $p = 0,0001$ ). Hay que destacar que hubo cierta heterogenicidad en los ensayos incluidos; sin embargo, en el subgrupo de ensayos realizados en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA), el tratamiento intensivo redujo significativamente la mortalidad (HR = 0,75; IC95%, 0,61-0,91) y la mortalidad cardiovascular (HR = 0,74; IC95%, 0,59-0,94).

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la Cochrane sobre estatinas en SCA<sup>7</sup> para valorar el efecto de estas en términos de mortalidad o eventos cardiovasculares, que incluyó 18 ensayos con 14.303 pacientes que compararon el tratamiento precoz con estatinas frente a placebo o a no tratar. Las estimaciones basadas en evidencia de moderada calidad mostraron que el empleo precoz de estatinas no disminuye el objetivo primario de muerte, infarto no mortal o ictus al mes (HR = 0,93; IC95%, 0,80-1,08) o a los 4 meses (HR = 0,93; IC95%, 0,81-1,06) comparado con placebo o no tratar. No hubo una reducción significativa del riesgo de muerte total, infarto de miocardio, ictus, muerte cardiovascular o procedimientos de revascularización o insuficiencia cardíaca a 1 o 4 meses, pero hubo una tendencia favorable al empleo de estatinas para cada uno de estos puntos, y la evidencia demostró que la incidencia de angina inestable se reducía significativamente a los 4 meses del SCA (HR = 0,76; IC95%, 0,59-0,96).

Tal vez los dos ensayos que han sentado las bases del tratamiento sean el *Heart Protection Study* (HPS) y el REVERSAL; el HPS porque fue el primero en indicar que los pacientes con cifras de cLDL normales o bajas determinadas, no calculadas, se beneficiaban del tratamiento con simvastatina, y el REVERSAL porque demostró que el volumen de placa de ateroma se reducía con el tratamiento intensivo con estatinas.

El HPS<sup>8</sup>, realizado en pacientes diabéticos o con enfermedad coronaria conocida, comparó simvastatina 40 mg con placebo e incluyó a pacientes con cLDL incluso  $< 100$  mg/dl; demostró un beneficio precoz y respaldó la idea de que los pacientes con enfermedad coronaria se podrían beneficiar del tratamiento con estatinas incluso partiendo de valores bajos de cLDL. Además, en este ensayo las concentraciones de cLDL fueron determinadas, en vez de calculadas mediante fórmula como se hace habitualmente, lo que implica que en general son más bajos.

El ensayo REVERSAL<sup>9</sup> comparó atorvastatina a dosis de 80 mg/24 h frente a pravastatina 40 mg/24 h en pacientes con lesiones coronarias no  $> 50\%$ , valorando los cambios del volumen de

placa de ateroma coronario mediante ecocardiograma intracoronario (IVUS) en un seguimiento de 18 meses. Los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg redujeron el cLDL hasta 79 mg/dl y no cambiaron el volumen de la placa, es decir, no progresaron, mientras que los pacientes tratados con pravastatina 40 mg, alcanzando cifras de cLDL de 110 mg/dl, aumentaron el volumen de la placa en un 2,7%. El estudio no fue diseñado ni tenía potencia estadística para demostrar diferencias en eventos cardiovasculares ni en mortalidad.

## ■ Ensayos con estatinas de alta intensidad que han mostrado beneficios en la tasa de mortalidad

Tres ensayos han demostrado beneficios en la tasa de mortalidad con el tratamiento con estatinas de alta intensidad en pacientes con SCA.

El ensayo PROVE-IT TIMI 22<sup>10</sup> demostró que los pacientes con SCA (n = 4.162) tratados con estatinas de alta intensidad (en este caso atorvastatina 80 mg/24 h) tuvieron una disminución de eventos coronarios en comparación con los pacientes tratados con pravastatina 40 mg/24 h. El beneficio comenzó muy precozmente, en torno al mes, y el beneficio absoluto fue incrementándose con el tiempo. El objetivo primario compuesto (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable que requiriera hospitalización y revascularización realizada al menos 30 días después de la aleatorización) y los ictus fueron significativamente menos con atorvastatina (el 22,4 frente al 26,3%). Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron una disminución de la mortalidad que no fue estadísticamente significativa (HR = 0,72; p = 0,07).

**Tabla 2 Indicaciones de las estatinas de alta intensidad**

**- Pacientes de muy alto riesgo cardiovascular: objetivo de cLDL  $\leq$  70 mg/dl y/o reducción  $\geq$  50%**

Enfermedad CV establecida

DM1 y LOD

DM2 más FRCV y/o LOD

Enfermedad renal crónica (FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

SCORE > 10%

**- Guía europea de prevención de 2012<sup>2</sup>**

Enfermedad CV establecida

cLDL  $\geq$  190 mg/dl

DM de muy alto riesgo

**- Guía ACC/AHA 2013<sup>2</sup>**

**- SCA, independientemente del cLDL o de la toma de estatinas previa**

**- Prevención de la nefropatía por contraste ICP en SCA**

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; LOD: lesión de órgano diana; SCA: síndrome coronario agudo.



El estudio SAGE<sup>11</sup> comparó el tratamiento intensivo con estatinas frente a tratamiento estándar en 893 pacientes con enfermedad coronaria conocida considerados entonces mayores (65-85 años) que hubieran tenido al menos un episodio de isquemia que hubiera durado más de 3 min en un Holter de arritmias de 48 h. Se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con atorvastatina 80 mg/24 h o pravastatina 40 mg/24 h. No hubo diferencias entre los dos grupos en cuanto a la duración de la isquemia a los 12 meses de tratamiento, pero se detectó una tendencia a la reducción del objetivo primario de eventos cardiovasculares mayores con el tratamiento con estatinas de alta intensidad (HR = 0,71; IC95%, 0,46-1,09) y una reducción significativa de la mortalidad (HR = 0,33, IC95%, 0,13-0,83). Es cierto que la mortalidad fue considerada en un análisis *post-hoc* y parece excesiva desde el punto de vista del beneficio, que no se ha hallado en ensayos de mayor entidad como el TNT o el IDEAL.

El estudio *Phase Z of the A to Z*<sup>12</sup> comparó una estrategia agresiva con simvastatina en dosis de 40 mg/24 h durante 1 mes seguida de simvastatina 80 mg/24 h con una estrategia conservadora retrasada (placebo durante 4 meses seguido de simvastatina 20 mg/24 h). No se encontró beneficio precoz de la estrategia agresiva. Sin embargo, en torno a los 2 años de seguimiento se encontró una disminución de la mortalidad que estuvo en el límite de la significación (HR = 0,79; IC95%, 0,61-1,02), que podría ser clínicamente significativa.

Por lo tanto, se puede concluir de estos ensayos que, en el contexto del SCA, el empleo de regímenes basados en estatinas de alta intensidad muestra una fuerte tendencia a la disminución de la mortalidad por cualquier causa.

## ■ Ensayos con estatinas de alta intensidad que no han mostrado beneficio en la tasa de mortalidad: estatinas a dosis altas frente a dosis medias

En contraste con los ensayos realizados en pacientes con SCA, los realizados en pacientes con enfermedad coronaria estable con estatinas de alta intensidad no encontraron beneficio en la mortalidad.

El estudio TNT<sup>13</sup> aleatorizó a 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable a un tratamiento con atorvastatina 10 mg/24 h con un objetivo de cLDL de 100 mg/dl o tratamiento con atorvastatina 80 mg/24 h para un objetivo de cLDL de 75 mg/dl. Se obtuvieron cifras de cLDL de 77 frente a 101 mg/dl. Hubo una reducción significativa del 22% en el objetivo combinado (ocurrencia de un primer evento cardiovascular mayor, definido como muerte coronaria, infarto no mortal no relacionado con procedimientos, resucitación tras parada cardíaca o ictus mortal o no mortal) y un 20% de reducción en las muertes de origen cardíaco. A pesar del beneficio cardiovascular observado, no hubo reducción de la mortalidad total (RR = 1,01; IC95%, 0,85-1,19), lo que se debió a un incremento entre los pacientes que recibieron la dosis alta de atorvastatina del 25% de las muertes de origen no cardiovascular, que no dependieron de un único factor.

El estudio IDEAL<sup>14</sup> es un estudio abierto que aleatorizó a 8.888 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio a recibir tratamiento con atorvastatina 80 mg/24 h o simvastatina 20 mg/24 h. Después de un seguimiento medio de 4,8 años, el cLDL se redujo a 81 frente a 104 mg/dl.

Se halló una reducción no significativa del 11% en el objetivo primario definido como el tiempo hasta el primer evento coronario mayor, hospitalización por infarto agudo de miocardio o parada cardíaca (el 9,3 frente al 10,4%; RR = 0,89; IC95%, 0,78-1,01). En cuanto a los objetivos secundarios, hubo una reducción del número de eventos, incluido el infarto de miocardio no mortal (el 6 frente al 7,2%; HR = 0,83; IC95%, 0,71-0,98) y la revascularización coronaria (el 13 frente al 16,6%; HR = 0,77; IC95%, 0,69-0,86). No hubo efecto en todas las causas de mortalidad (HR = 0,98; IC95%, 0,85-1,13), la mortalidad cardiovascular (HR = 1,03; IC95%, 0,85-1,24) o la mortalidad no cardiovascular (HR = 0,92; IC95%, 0,73-1,15).

El estudio SEARCH<sup>15</sup> aleatorizó a 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio a simvastatina 80 mg/24 h frente a simvastatina 20 mg/24 h. El objetivo primario compuesto fueron

eventos cardiovasculares mayores (muerte coronaria, infarto de miocardio, ictus o revascularización arterial). Después de un seguimiento medio de 6,7 años, hubo una diferencia en los valores de cLDL de 14 mg/dl. Se observó una reducción no significativa en el objetivo primario (el 24,5 frente al 25,7%; RR = 0,94; IC95%, 0,88-1,01). El tratamiento con dosis altas no tuvo efecto en la mortalidad por cualquier causa (RR = 0,99; IC95%, 0,91-1,09), la mortalidad de causa vascular (RR = 0,99; IC95%, 0,88-1,11) ni en la mortalidad no vascular (RR = 1,00; IC95%, 0,87-1,15). Se dieron mayor número de efectos adversos de tipo miopático: elevación de enzimas musculares, miopatía incipiente, definitiva sin rhabdmiolisis y esta última complicación (el 0,9% frente a 0).

En estos estudios se demostró que el tratamiento intensivo con dosis altas de estatinas no incrementaba la mortalidad no cardiovascular ni reducía la mortalidad por cualquier causa de pacientes con enfermedad coronaria estable, aunque sí los efectos secundarios, sobre todo musculares.

## ■ Ensayos con estatinas de alta intensidad en SCA

El estudio MIRACL<sup>16</sup> ensayó la hipótesis de que el tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/24 h que se iniciaba 24-96 h después de un SCA podría reducir en un periodo de 4 meses la incidencia de un objetivo primario compuesto por muerte, infarto no mortal, parada cardiaca resucitada e isquemia recurrente con síntomas nuevos que requirieran rehospitalización de urgencia. El objetivo primario disminuyó del 17,4 al 14,8%, y hubo una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en el grupo tratado con estatinas a dosis altas (*odds ratio* [OR] = 0,84; IC95%, 0,7-1,0; p = 0,048), especialmente a expensas de una reducción en el número de hospitalizaciones por angina recurrente en los 3.086 pacientes incluidos. El estudio indica que los pacientes con SCA deberían comenzar a recibir este tratamiento antes del alta hospitalaria, independientemente de la concentración de cLDL, recomendación que se viene utilizando en la actualidad con estatinas de alta intensidad en todos los protocolos hospitalarios de SCA.

## ■ Ensayos con estatinas de alta intensidad en el intervencionismo coronario

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es el tratamiento de elección para las estenosis coronarias significativas y sintomáticas y tiene un papel fundamental en el SCA. El daño miocárdico en torno al procedimiento es muy frecuente y determina el pronóstico, ya que se asocia a nuevos eventos cardiovasculares. Varios estudios, que detallaremos a continuación, muestran que la administración de estatinas de alta intensidad antes de los procedimientos produce beneficios, pues reduce el daño miocárdico a través de mecanismos como la estabilización de la placa de ateroma o la reducción de microembolizaciones distales tras el procedimiento.

El estudio ARMYDA-ACS 22<sup>17</sup> aleatorizó a 171 pacientes con SCA sin elevación del ST (SCASEST) a pretratamiento con atorvastatina 80 mg/12 h antes del procedimiento, con una carga de otros 40 mg durante el procedimiento (n = 86) o placebo (n = 85); el objetivo primario fue la incidencia de MACE a los 30 días (muerte, infarto agudo de miocardio [IAM] o revascularización no planificada). La incidencia de MACE fue del 5% en el grupo tratado con estatinas, frente al 17% del grupo control (p = 0,01).

El estudio ARMYDA-RECAPTURE<sup>18</sup>, diseñado para investigar si una recarga con atorvastatina 80 mg 12 h antes del procedimiento más 40 mg periprocedimiento reducía el daño periprocedimiento en 383 pacientes con angina estable (53%) o SCASEST (47%) que ya recibían estatinas (el 55% atorvastatina), demostró una reducción del objetivo primario del 3,7% de los pacientes recargados frente al 9,4% del grupo placebo (p = 0,037). Desde un punto de vista clínico, el estudio indica la necesidad de administrar una dosis de estatina de alta intensidad incluso a los pacientes que ya toman estatinas para disminuir el daño periprocedimiento.

El estudio NAPLES II<sup>19</sup> aleatorizó a 668 pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática que iban a ser sometidos a ICP a recibir antes una dosis de carga de atorvastatina 80 mg o placebo.

Los resultados demostraron una reducción significativa en la incidencia de IAM periprocedimiento en el grupo que recibió la dosis de carga de estatinas a dosis altas en las 24 h previas al ICP (el 9,5 frente al 15,8%; OR = 0,56; IC95%, 0,35-0,89;  $p = 0,014$ ). Por lo tanto, se podría concluir que una simple dosis de carga de estatina de alta intensidad reduce de manera significativa el IAM periprocedimiento. Esta afirmación se ha refrendado en un estudio posterior<sup>20</sup> en pacientes con SCASEST utilizando rosuvastatina a la dosis de 20 mg/24 h, seguida de una dosis de 10 mg/24 h durante 1 mes.

Hay también una serie de estudios realizados en el contexto del SCA con elevación del ST (SCACEST), como el estudio STATIN-STEMI<sup>21</sup>, que aleatorizó a 171 pacientes con SCACEST a 80 mg o 10 mg de atorvastatina antes del ICP. Al mes de seguimiento, no se detectaron diferencias significativas en la reducción de eventos en ningún grupo (el 5,8 frente al 10,6%;  $p = 0,26$ ). En el grupo pretratado con atorvastatina 80 mg, hubo una mejoría en la perfusión coronaria microvascular medida por flujo de grado *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) y grado de opacificación o *blush* inmediatamente posterior al ICP.

Kim et al<sup>22</sup> demostraron que la administración de 40 mg de rosuvastatina previa al ICP en el SCACEST disminuyó el tamaño del infarto medido por tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) de perfusión miocárdica a los 3 días del IAM (rosuvastatina frente a control, el 19 frente al 22,9%;  $p = 0,009$ ), debido a una mejoría de la perfusión microvascular medida por escala TIMI y grado de *blush*. No obstante, no se detectaron diferencias significativas en la incidencia de MACE (0 frente al 1,5%;  $p = 0,073$ ).

Por último, el estudio LUNAR<sup>23</sup> comparó la eficacia de rosuvastatina en dos dosis: 40 y 20 mg/24 h, frente a 80 mg/24 h de atorvastatina, iniciándose el tratamiento en las primeras 48 h del SCA. En un seguimiento de 12 semanas, la dosis de rosuvastatina 40 mg fue más eficaz que la de atorvastatina 80 mg en la reducción cLDL (el 46,8 frente al 42,7%;  $p = 0,02$ ) y aumento del colesterol uido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (el 11,9 frente al 5,6%;  $p < 0,001$ ). La rosuvastatina 20 mg redujo el cLDL equivalente (42%) y produjo un incremento del cHDL (9,7%;  $p < 0,01$ ) comparado con atorvastatina 80 mg.

Un metanálisis<sup>24</sup> reciente respalda la necesidad de utilizar estatinas para los pacientes con SCA sometidos a ICP y administrar dosis adicionales antes del intervencionismo y durante este aunque los pacientes ya estuvieran tratados con estatinas, sobre todo con estatinas de baja-media intensidad.

Hay actualmente dos estudios ya comenzados, el SECURE-PCI<sup>25</sup>, en el que se aleatorizará a más de 4.000 pacientes con SCA a recibir una dosis de carga de atorvastatina o placebo antes del ICP, con el objetivo de demostrar una reducción en la incidencia de MACE con un seguimiento a corto plazo (1 mes) y el StaRTCABG<sup>26</sup>, ensayo a doble ciego en 2.630 pacientes con angina estable aleatorizados a recibir estatinas de alta intensidad o placebo antes de la cirugía de revascularización coronaria. El objetivo primario es la valoración de la mortalidad y la incidencia de eventos cardíacos y cerebrovasculares en los 30 días posteriores a la intervención.

## ■ Ensayos con estatinas de alta intensidad en progresión o regresión de placa de ateroma

Se han publicado diversos estudios que trataron de demostrar la influencia de las estatinas en la progresión o regresión de la placa de ateroma. Ya se ha mencionado el REVERSAL.

El estudio ASTEROID<sup>27</sup> mostró que rosuvastatina 40 mg/24 h produjo regresión de la aterosclerosis, pues se comprobó mediante angiografía cuantitativa la reducción porcentual del diámetro de las estenosis y el aumento luminal de las arterias coronarias.

El estudio SATURN<sup>28</sup> demostró con IVUS una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras 2 años de tratamiento con atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg. En la mayoría de los pacientes, ambos fármacos indujeron una regresión similar del porcentaje del volumen de ateroma (PAV) (el 63,2% con atorvastatina y el 68,5% con rosuvastatina;  $p = 0,07$ ) en el volumen total de ateroma (TAV), significativamente mayor con rosuvastatina (el 71,3 frente al 64,7%;  $p = 0,02$ ).

Recientemente se han publicado dos trabajos derivados del estudio SATURN que confirman que las estatinas de alta intensidad, en este caso rosuvastatina, alteran la naturaleza progresiva de las lesiones coronarias del diabético y producen su regresión tanto en diabéticos como en no diabéticos<sup>29</sup> y que las mujeres podrían mostrar mayor regresión de la placa de ateroma, sobre todo cuando se las trata con rosuvastatina comparada con atorvastatina<sup>30</sup>.

El estudio IBIS-4<sup>31</sup>, sobre el efecto de rosuvastatina a altas dosis en la evolución de la aterosclerosis de las arterias no relacionadas con la lesión causa del infarto en 103 pacientes con SCACEST, demuestra en un seguimiento de 13 meses la regresión de la aterosclerosis en dichas arterias con una estatina de alta intensidad como rosuvastatina 40 mg/24 h.

## ■ Estatinas de alta intensidad en estudios de prevención primaria

En el estudio JUPITER<sup>32</sup>, rosuvastatina 20 mg/24 h, en personas aparentemente sanas de riesgo intermedio (el 40% con síndrome metabólico) sin hiperlipemia pero con elevación de proteína C reactiva (PCR), produjo una reducción significativa del objetivo primario (infarto de miocardio, ictus, revascularización, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular) tras un seguimiento de 1,9 años; la concentración plasmática de cLDL disminuyó en la medida esperada por la potencia de esta dosis de 20 mg/24 h, aproximadamente un 50%. También se observó una reducción de la inflamación medida mediante PCR del 37%.

## ■ Efectos extralipídicos de las estatinas de alta intensidad

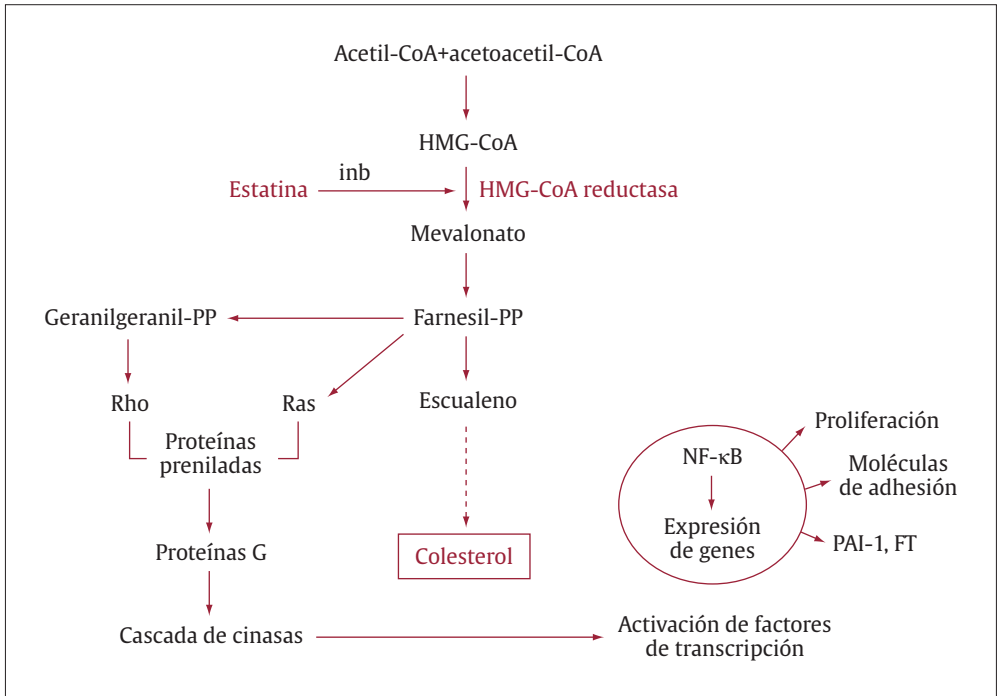
Las estatinas presentan una gran variedad de efectos extralipídicos y, por lo tanto, no dependientes directamente de la reducción del cLDL.

Las estatinas, por una parte, inhiben la HMG-CoA reductasa y reducen la síntesis de colesterol y por otra, interfieren en la formación de proteínas isopreniladas a partir del mevalonato. La prenilación de diferentes proteínas G es necesaria para su anclaje en la membrana celular y que ejerzan su mecanismo de acción. Esta influencia explica propiedades antitrombóticas (antiagregantes y anticoagulantes) y antiinflamatorias, vías transcripcionales, moléculas de adhesión, citoquinas e inmunidad celular tanto innata como adquirida<sup>33</sup>.

La disfunción endotelial es un precursor de la aterosclerosis, y las estatinas pueden mejorar la función endotelial y contribuir a la protección vascular a través de estos mecanismos extralipídicos (figura 1). Estos efectos extralipídicos tienen influencia cardiaca y extracardiaca. No es objeto de esta revisión, pero cabe señalar como ejemplo del efecto extralipídico la utilización de estatinas de alta intensidad en la prevención de la nefropatía por contraste en el SCA<sup>34</sup>, problema de trascendencia clínica en el día a día. En el estudio PRATO-ACS, la utilización de estatinas de alta intensidad en pacientes con SCASEST sometidos a una estrategia de revascularización precoz, rosuvastatina a dosis de 40 mg/24 h en pacientes que nunca habían tomado estatinas, seguida de una dosis de 20 mg/24 h, mejoró la nefropatía por contraste y los resultados a corto plazo.

## ■ Seguridad y tolerabilidad de las estatinas de alta intensidad

En los ensayos aleatorizados, parece que el tratamiento con estatinas aumenta ligeramente el riesgo de efectos adversos respecto a placebo, pero no incrementa los abandonos del tratamiento<sup>35,36</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica, el dolor muscular es un efecto secundario relativamente común que, en ocasiones, obliga a suspender el tratamiento. Esta diferencia probablemente se deba a los criterios de selección de los ensayos, que limitan la población más propensa a efectos secundarios. En diferentes estudios observacionales se describe interrupción del tratamiento por intolerancia, aunque muchos de los pacientes que lo suspenden lo toleran cuando vuelven a tomar estatinas<sup>37</sup>. Las estatinas se han asociado a diversos efectos secundarios: hepáticos, musculares y, sobre todo, diabetes mellitus de nuevo diagnóstico. Un metanálisis de cinco ensayos alea-



**Figura 1** Biosíntesis del colesterol. Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, reducen la síntesis endógena y reducen la formación de proteínas intermedias farnesil y geranil, que participan en las modificaciones postraslacionales de las proteínas y la señalización celular.

torizados<sup>38</sup> (n = 32.752), publicado en 2011, halló un aumento del riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición por el tratamiento con estatinas de alta intensidad, comparado con estatinas de moderada intensidad (OR = 1,12; IC95%, 1,04-1,22). Esto se traslada en la práctica clínica a 1 caso de diabetes mellitus cada 500 pacientes tratados con estatinas de alta intensidad frente a moderada intensidad.

La *Statin Diabetes Task Force*<sup>39</sup> mostró en 2014 que las estatinas aumentaban la incidencia de diabetes mellitus en un 9% (OR = 1,09; IC95%, 1,02-1,17) en un metanálisis que incluyó 13 estudios. Este aumento de la diabetes mellitus de reciente diagnóstico era mucho más común entre los pacientes que tenían diversos factores de riesgo diabético. El beneficio de las estatinas supera, sin embargo, en 50 veces el riesgo, como lo afirman los trialistas del colesterol.

## ■ Indicaciones clínicas del tratamiento con estatinas de alta intensidad

Las estatinas de alta intensidad, como ya se ha indicado, serían atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg (en España), únicas capaces de disminuir el cLDL en torno al 50% o más. Hay que resaltar que existe gran variabilidad<sup>40</sup> interindividual de respuesta a las estatinas, por lo que no está de más conocer las concentraciones de cLDL que se alcanzan y monitorizarlas.

Según la guía europea de 2011 y la de prevención de 2012, los sujetos de muy alto riesgo cardiovascular, como los señalados en la «Introducción», serían los adecuados para un objetivo  $\leq 70$  mg/dl o, en caso de no conseguirlo, una reducción  $\geq 50\%$ . Según la guía de ACC/AHA, serían susceptibles de tratamiento con estatinas de alta intensidad los pacientes mal llamados de preven-

ción secundaria (enfermedad cardiovascular establecida), los sujetos con cLDL  $\geq$  190 mg/dl o hipercolesterolemia familiar y los diabéticos de más alto riesgo cardiovascular, siempre que las toleren adecuadamente y no sufran efectos secundarios. Tal vez en los pacientes mayores de 75 años de muy alto riesgo habría que comprobar la tolerabilidad del tratamiento comenzando con estatinas de moderada intensidad y, en caso de buena tolerancia, pasar a estatinas de alta intensidad.

Por supuesto, los pacientes que presentan un SCA deben ser tratados con estatinas de alta intensidad independientemente de los valores de cLDL o de que sean pacientes ya en tratamiento con estatinas. También se debería tratar con estatinas de alta intensidad a los pacientes sometidos a ICP para disminuir el riesgo de nefropatía por contraste.

En el Congreso de la *American Heart Association* (AHA) de 2014, se presentaron los resultados del estudio IMPROVE-IT<sup>41</sup>, en el que se aleatorizó a los pacientes en los primeros 10 días de un SCA a simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg o a simvastatina 40 mg; se logró reducir el cLDL a 69 frente a 53 mg/dl, y se ha demostrado la disminución del objetivo primario compuesto en un 7,6%, con un excelente grado de seguridad. Pendientes de publicación, se abre la posibilidad de mejorar la consecución de objetivos próximos a 50 mg/dl con seguridad y reducciones de cLDL > 60%, y tal vez podamos hablar no ya de estatinas de alta intensidad, sino de tratamiento hipolipemiante de alta intensidad (combinación de estatina de alta intensidad más ezetimiba).

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno.

## ■ Bibliografía

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation I, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
2. Perk J I, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 [published online Jan 9]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
6. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409.
7. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, De Lemos J, Colivicchi F, Den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD006870. doi: 10.1002/14651858.CD006870.pub3
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
11. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-7.



12. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
14. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
15. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
17. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1272-8.
18. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558-65.
19. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2157-63.
20. Wang Z, Dai H, Xing M, Yu Z, Lin X, Wang S, et al. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:327-33.
21. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:332-9.
22. Kim JW, Yun KH, Kim EK, Joe DY, Ko JS, Lee EM, et al. Effect of high dose rosuvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean Circ J*. 2014;44:76-81.
23. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012;109:1239-46.
24. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, Van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113:1753-64.
25. Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization Trial. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448642?term=secure-pci&rank=1>
26. The StaRT-CABG Trial. Disponible en: <http://www.start-cabg.de/>
27. Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif JC, Brenner S, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*. 2008;117:2458-66.
28. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman J, Erbel R, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
29. Stegman B, Puri R, Cho L, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis: insights from SATURN. *Diabetes Care*. 2014;37:3114-20.
30. Puri R, Nissen SE, Shao N, Ballantyne CM, Barter PJ, Raimund Erbel JC, et al. Sex-related differences of coronary atherosclerosis regression following maximally intensive statin therapy insights from SATURN. *J Am Coll Cardiol*. 2014;7:1013-22.
31. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490-500.
32. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
33. Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M, Patel R, Antoniadis C, Stefanadis C. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease: the emerging role of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2491-502.
34. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome. Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:71-9.

35. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114:2788.
36. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370:1781.
37. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526.
38. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556.
39. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N; The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assesment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S17-29.
40. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
41. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.



# Actualización sobre los beneficios y riesgos de la utilización de estatinas de alta intensidad

Nekane Murga\*

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basurto, OSI Bilbao, Vizcaya, España

## ■ Introducción

Está claramente establecido que el colesterol es un factor de riesgo de disfunción endotelial y aterosclerosis. También sabemos que hay relación directa y lineal entre la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por el tratamiento con estatinas y la reducción del riesgo de muerte de causa cardiovascular. No se describe curva en J en la mortalidad respecto a los valores de cLDL alcanzados con el tratamiento con estatinas, a diferencia de lo observado con el tratamiento de otros factores de riesgo, como hipertensión arterial o la glucemia de los diabéticos de larga evolución.

La reducción del riesgo inducida por el tratamiento con estatinas depende del nivel de riesgo individual, el valor basal de cLDL y la capacidad individual de respuesta al fármaco. El beneficio del tratamiento con estatinas es adicional al que se obtiene con las demás intervenciones indicadas en prevención secundaria, como el ácido acetilsalicílico y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, por lo que se debe prescribirlos en combinación con estos. De igual modo, un tratamiento con estatinas de alta potencia no excluye que sigan siendo necesarios cambios cardiosaludables en la alimentación y la realización de actividad física.

Ante la decisión de cómo iniciar o seguir un tratamiento con estatinas y revisamos las evidencias o las guías de práctica clínica, nos encontramos con dos diferentes formas de afrontar el dilema. Por una parte, la recomendación de una estrategia de tratamiento que prioriza unos «objetivos de cifras» individuales de cLDL que alcanzar. Como alternativa, el inicio y el seguimiento del tratamiento se basa en indicar una dosis fija de estatina en función del riesgo del paciente. Es decir, esta estrategia de tratamiento comenzaría por clasificar las estatinas en función de su eficacia, considerando la existencia de «estatinas de intensidad variable». Se dividen las diferentes estatinas y se tiene en cuenta la dosis para definir su intensidad. De igual forma, de cada estatina se tiene en cuenta la dosis para considerarla de alta o media intensidad. Finalmente, se indicaría una estatina del grupo de alta o media potencia según el riesgo del paciente.

La última guía estadounidense (ACC/AHA 2013)<sup>1</sup> es la que propugna el tratamiento de la dislipemia con el patrón de «estatinas de intensidad variable», que estratifica las estatinas según su potencia de acción y se basa en establecer tratamientos a dosis fijas a los pacientes según su riesgo de enfermedad cardiovascular. Establecen que las estatinas de mayor eficacia son para los pacientes de mayor riesgo o que necesitan mayor reducción de cLDL.

En este contexto, esa guía amplía las indicaciones y el número de candidatos para el tratamiento con las consideradas estatinas de alta intensidad. Es de especial relevancia destacar que todos los pacientes en prevención secundaria por cardiopatía isquémica y la mayoría de los diabéticos se encuentran incluidos en el grupo de alto riesgo y con indicación de estatinas de alta potencia.

Como alternativa, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología nos marca «objetivos de cifras». Se considera que se debería emplear estatinas con la potencia suficiente para alcanzar el objetivo marcado. Para los pacientes en prevención secundaria de cardiopatía isquémica, la cifra de cLDL objetivo es < 70 mg/dl.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nekanemurga@gmail.com (N. Murga).

## ■ Tratamiento de la dislipemia con estatinas de alta intensidad

Según la guía de ACC/AHA de 2013, los pacientes clasificados en grupos considerados de alto riesgo y que se beneficiarían de la terapia con estatinas de mayor potencia son:

- Pacientes en prevención secundaria (antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica o cerebrovascular).
- Mayores de 75 años: estatinas de moderada intensidad.
- Diabéticos de 40-75 años con cLDL en 70-189 mg/dl.
- Pacientes con cLDL > 190 mg/dl (por precisar reducciones  $\geq$  50%).
- Prevención primaria entre 40 y 75 años y con riesgo de eventos > 7,5% en 10 años.

En este grupo de pacientes se utilizarían estatinas de intensidad moderada si el paciente es mayor de 75 años o no tolera estatinas de mayor potencia.

Se consideran de alta intensidad las estatinas que reducen el cLDL en al menos un 50% de su valor previo al inicio el tratamiento. Estarían incluidas:

- Atorvastatina 80 mg/día. Si el paciente no tolera la dosis de 80 mg, se podría reducir a 40 mg/día.
- Rosuvastatina 20 mg/día (podría incrementarse a 40 mg/día, aunque no está probado su beneficio en ensayos clínicos).

La respuesta hipolipemiente de las estatinas es variable entre individuos y no está relacionada con los valores basales de cLDL. Se podría considerar no respondedores a las estatinas a alrededor de un 5% de los pacientes, y en torno a un 10% no alcanzan a dosis máximas las reducciones que se han probado eficaces en beneficios cardiovasculares.

Es cierto que el efecto hipolipemiente de las estatinas se relaciona con la dosis que tome el paciente, pero la reducción adicional del cLDL que se puede conseguir aumentando la dosis de estatinas es previsible: habitualmente, cada aumento de dosis de una estatina se asocia con reducciones adicionales del cLDL de un 6-7%. Esta respuesta a las estatinas podría justificar que no se crea necesario conocer el valor de cLDL basal para decidir la prescripción de una estatina de alta potencia y su posterior dosificación, pero el motivo que aducen las guías es principalmente que los estudios aleatorizados que han mostrado beneficio se realizaron con dosis fijas de estatina, sin cambios en el seguimiento.

El metanálisis publicado en 2010<sup>2</sup> demuestra mayor eficacia de las estatinas de alta potencia incluso en pacientes que parten de valores de cLDL no muy altos (media, 98 mg/dl). El estudio de Sniderman et al<sup>3</sup> también observó beneficio en pacientes no tratados previamente con atorvastatina 80 mg frente a 40 mg en un seguimiento a 10 años. De igual modo, se ha probado en estudios aleatorizados el beneficio de las estatinas de alta potencia en el paciente diabético.

## ■ Infrautilización de estatinas de alta potencia

Los registros EUROASPIRE dan una visión global de la prevención secundaria en Europa a lo largo de las últimas décadas<sup>4</sup>. El más reciente, el EUROASPIRE IV, muestra que un 75-90% de los pacientes posinfartados toman estatinas, mayoritariamente solas, como único hipolipemiente, aunque el 58% tiene cLDL < 100 y solo un 21% se encuentra por debajo de 70 mg/dl. En España, tenemos el registro CINHTIA<sup>5</sup>, en el que se incluyó a 2.024 pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología; describe que el 74,9% tomaba hipolipemiantes. Sin embargo, pocos estudios han analizado el porcentaje de pacientes a los que se prescribe una estatina de alta intensidad tras un evento coronario. Conocemos que la falta de adherencia a las estatinas tiene consecuencias, el riesgo relativo de fallecer es un 50%

superior para los pacientes que no cumplen la terapia con al menos un 80% de las tomas. El seguimiento mediante analíticas podría tener el papel de fortalecer la adherencia al tratamiento, ya que es un limitante del beneficio de estos tratamientos.

El estudio recientemente publicado de Rosenson et al<sup>6</sup> se realizó con el objetivo de conocer la proporción de pacientes al alta por un evento coronario, atendidos siguiendo los criterios de la guía de la ACC/AHA, a los que se prescribió estatinas de alta intensidad. Teóricamente, salvo contraindicación, debería alcanzar la prescripción de estatinas de alta intensidad al 100% de los pacientes. Se incluyó retrospectivamente a 8.762 pacientes de 65-74 años, a los que se prescribió una estatina tras un infarto de miocardio o la revascularización coronaria entre 2007 y 2009. Se consideraron estatinas de alta potencia la atorvastatina a dosis de 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg y simvastatina 80 mg (esta última retirada por sus efectos secundarios). De los pacientes incluidos, se prescribió estatinas de alta potencia solo al 27% de las primeras hospitalizaciones. Analizando las causas de esta infrautilización de estatinas, encontraron una clara relación entre el tipo de estatina que el paciente tomaba antes del ingreso y la prescripción de estatina de alta potencia. De esta forma, las estatinas de alta intensidad se pautaron al 23,1% de los pacientes que no tomaban estatinas antes del ingreso y el 9,4% de los sujetos que tomaban previamente estatinas de baja/moderada intensidad, pero hasta el 80,7% de los pacientes siguieron con el tratamiento si ya lo tomaban antes del ingreso. En el análisis multivariable, en comparación con los que no tomaban estatinas antes del evento, la razón de riesgos (HR) de tomar estatinas de alta intensidad tras el alta fue 4,01 (3,58-4,49) para los sujetos que antes tomaban estatinas de alta potencia y HR = 0,45 (0,40-0,52) para los pacientes que tomaban previamente estatinas de baja-moderada intensidad. Por estos resultados concluyen, a pesar de lo que indican las guías de práctica clínica, que la mayoría de los pacientes no recibieron estatinas de alta potencia tras un evento coronario, si bien la prescripción depende en gran medida del tratamiento habitual del paciente. Como conclusión, en la práctica clínica el problema no es la prescripción de estatinas, sino la dosis.

## ■ Beneficios de utilizar estatinas de alta intensidad

Las evidencias del beneficio de las estatinas de alta potencia alcanzan a estudios con objetivos clínicos de mortalidad y recurrencia en prevención secundaria. Varios ensayos clínicos han demostrado que reducir el cLDL con estatinas de alta potencia tras un síndrome coronario agudo reduce de manera importante el riesgo de recurrencia<sup>8</sup>.

Un grupo de población que podría ser excluido del tratamiento con estatinas de alta intensidad son los pacientes de edad avanzada; aunque estudios y metanálisis muestran que también se benefician, la extrapolación de sus resultados a la población general resulta controvertido. En el estudio SAGE<sup>9</sup>, que analizó los eventos de 893 pacientes de 65-85 años y riesgo bajo por presentar cardiopatía isquémica estable con seguimiento ambulatorio, comparando una estatina de alta potencia (atorvastatina 80 mg/día) frente a otra de baja potencia (pravastatina 40 mg), la mayor potencia en el análisis *post-hoc* redujo la mortalidad total. El estudio PROSPER<sup>10</sup> analizó la prevención secundaria en ancianos y concluyó que el uso de estatinas previene con relevancia clínica la mortalidad coronaria, el infarto agudo de miocardio no mortal, la necesidad de revascularización y los ictus, con un número de pacientes que es necesario tratar para salvar una vida de 28 a los 5 años. Con estos argumentos, la discriminación de tratamiento por razones de edad exclusivamente no resulta admisible, y se debe tener en cuenta aspectos como la valoración del riesgo junto con supervivencia y comorbilidades<sup>11</sup>. El beneficio de las estatinas en la población de edad avanzada está demostrado y cuanto mayor riesgo tenga el paciente, mayor será el beneficio de reducir el LDL, por lo que en prevención secundaria especialmente en el año posterior al SCA, en pacientes sometidos a procedimientos de revascularización, en diabéticos o en los que se asocien otros factores de riesgo cardiovascular, las estatinas de alta intensidad son de primera elección.

## ■ Riesgos de la utilización de estatinas de alta potencia

La tolerancia a las estatinas depende de la dosis. En 2013 se realizó una revisión Cochrane<sup>12</sup> en la que se analizaron los resultados de 37 estudios controlados y aleatorizados, que valoraron a más de 56.000 pacientes, incluidos aquellos con condiciones específicas como diabetes mellitus, hipertensión o microalbuminuria. La revisión encontró que las estatinas consiguen una reducción de mortalidad del 14% sin un incremento significativo de la mortalidad por efectos adversos relevantes musculares, hepáticos o por cáncer; tampoco detecta pérdida significativa de memoria o ictus hemorrágico.

Los pacientes con dosis elevadas de estatinas y las personas de edad avanzada tienen el doble de probabilidad de sufrir efectos secundarios. La miopatía con elevación significativa de las enzimas musculares (10 veces su valor basal) es un efecto poco frecuente (1/1.000-10.000 tratados a dosis habituales), pero con riesgos. Se recomienda suspender el tratamiento y, una vez normalizadas las cifras, se podría reiniciar el tratamiento a dosis más bajas monitorizando los valores enzimáticos y los síntomas. Para los pacientes con sospecha de rhabdomiolisis (elevación de creatinina con dolor muscular y mioglobinemia o mioglobinuria), no debe reiniciarse el tratamiento con estatinas salvo que se detecte algún factor que lo hubiera favorecido y se pueda controlar.

La presencia de síntomas musculares es la principal causa de falta de adherencia o interrupción del tratamiento con estatinas<sup>13</sup>. Estos pueden ocurrir en un 10-15% de los pacientes tratados con estatinas en el «mundo real» según los registros. Aunque de presentación clínica muy variable, la manifestación más frecuente es el dolor, pero también se describen otros síntomas concomitantes o solos, como debilidad o contracturas musculares. Pueden coincidir o no con elevaciones discretas de los valores de creatinina. Típicamente, el dolor y la debilidad son de presentación simétrica y proximal, relacionados con la actividad física, y generalmente afectan a grandes grupos musculares. Los síntomas musculares suelen comenzar entre 4 y 6 semanas tras el inicio de la terapia y desaparecen en pocas semanas si se retira. En el caso de que se reiniciara el tratamiento con estatinas, el plazo de aparición de síntomas musculares es muy variable (de semanas a años) y habitualmente más breve (2 semanas), pero incluso hay pacientes en los que no vuelven a aparecer o son de menor intensidad. Tratamientos discontinuos con estatinas (2 o 3 veces por semana) pueden alcanzar descensos de las cifras de cLDL del 12 al 37% y los toleran adecuadamente más del 70% de los pacientes previamente considerados intolerantes. No hay evidencia sobre la utilidad de coadministrar coenzima Q10 o suplementos de vitamina D a los pacientes con dolores musculares, aunque serían necesarios estudios aleatorizados.

Otros efectos colaterales de las estatinas son la elevación de las transaminasas, la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y demencia y las interacciones con otros fármacos. La rosuvastatina no ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* a dosis de 80 mg, por producir proteinuria y tubulopatía, pero en dosis habituales no tiene consecuencias renales.

Para los pacientes intolerantes a las estatinas, se puede utilizar una estatina de menor intensidad combinada con otros fármacos hipolipemiantes con acción sinérgica, como ezetimiba. Aunque también hay ensayos de tratamientos con beneficio cardiovascular combinados con fibratos o con resinas de intercambio, son frecuentes las interacciones de los primeros (excepto fenofibrato) y los efectos secundarios de los segundos.

Un estudio reciente ha demostrado asociación entre las características genéticas basadas en 27 variantes y la incidencia o recurrencia de enfermedad coronaria y la respuesta hipolipemiente al tratamiento con estatinas, ajustada por los factores de riesgo clínico tradicionales en una población control frente a estudios aleatorizados de prevención primaria (JUPITER, ASCOT) y de prevención secundaria (CARE y PROVE IT-TIMI 22)<sup>14</sup>.

Se han asociado los tratamientos con estatinas de alta intensidad con mayor riesgo, estadísticamente significativo, de efectos adversos, con lo que se tiende a justificar que se interrumpa el tratamiento. Los tomadores de estatinas tienen un 50% más riesgo de dolor osteomuscular que los que no los toman<sup>15</sup>; este síntoma puede justificar el incumplimiento terapéutico observado.

Podríamos cuestionarnos si los riesgos de las estatinas pueden tener relación con la mayor dosis de estos fármacos o, por otra parte, son consecuencia de los efectos biológicos que causan. Everett et al

realizaron un análisis *post-hoc* del estudio JUPITER, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad de alcanzar cifras muy bajas de LDL en pacientes tratados con rosuvastatina a dosis de 20 mg/día<sup>16</sup>.

Del total de los participantes del estudio JUPITER (n = 16.304), se identificó a 767 que alcanzaron cifras de cLDL < 30 mg/dl junto a 718 que lograron reducciones > 70%; por otro lado, 7.387 no alcanzaron estas reducciones de cLDL y 8.150 recibieron placebo.

Los resultados del estudio muestran que los participantes tratados con rosuvastatina y que conseguían reducciones de cLDL por debajo de 30 mg/dl, frente a los que no (cLDL > 30 mg/dl), tenían mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (HR = 1,56; IC95%, 1,09-2,23; p = 0,01) y hematuria (HR = 2,10; IC95%, 1,29-3,19; p < 0,001). Además, se observó un incremento en el riesgo de sufrir ciertos trastornos osteomusculares, hepatobiliares y psiquiátricos. Sin embargo, la incidencia de esos eventos fue baja, aproximadamente 1-3 casos/100 personas-año de observación. Por otra parte, no se encontraron diferencias en la incidencia de insuficiencia renal, cáncer, alteración de la memoria o accidente cerebrovascular hemorrágico. El riesgo de enfermedad hepatobiliar, renal o urinaria no se vio incrementado en los participantes tratados con rosuvastatina que lograron reducciones del 70% en las cifras de cLDL respecto a los que no.

Más recientemente, el estudio IMPROVE IT valora los efectos de una reducción intensiva del cLDL, lo que demuestra que la adición de ezetimiba a simvastatina para pacientes con cLDL basal de 95 mg/dl produce beneficios adicionales tras un síndrome coronario agudo. De hecho, de este estudio se desprende que reducciones del cLDL a límites en torno a 50 mg/dl siguen siendo beneficiosas, sin aumento significativo de efectos adversos.

Con la publicación de la última guía estadounidense de tratamiento de la dislipemia, se plantea la posibilidad de que un mayor número de pacientes alcancen valores de cLDL en la franja evaluada en ese estudio. Estos resultados permiten concluir que la terapia de alta intensidad con estatinas para alcanzar cifras de cLDL < 30 mg/dl se toleraría bien y se asocia con una baja tasa de eventos adversos, si bien existe un riesgo incrementado de diabetes mellitus o hematuria.

## ■ Conclusiones

Para los pacientes de alto riesgo cardiovascular, la estrategia de tratamiento de la dislipemia con estatinas de alta intensidad (atorvastatina y rosuvastatina a dosis elevadas), sin necesidad de analíticas para conocer los valores de cLDL basales y sin la titulación del fármaco según la respuesta que provoque, se apoya en ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis que han demostrado beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares y regresión de la placa de ateroma. En resumen, se trata al paciente de alto riesgo con una estatina de alta intensidad, pero al paciente de menor riesgo se lo trataría proporcionalmente.

La utilización de estatinas de menor intensidad o a dosis más bajas y ajustar con titulación posterior no tiene base en estudios aleatorizados.

En poblaciones como los pacientes de edad avanzada, las mujeres y en prevención primaria, la utilización de estos fármacos tiene menos ensayos que la respalden, pero con los disponibles la utilización de estatinas de alta potencia cuando están indicadas por alto riesgo cardiovascular también aporta beneficio.

No se debe temer una reducción excesiva de cLDL, ya que se ha probado que aporta un beneficio cardiovascular adicional. Desde la publicación del IMPROVE-IT, se debe considerar que ezetimiba es un fármaco con efecto sinérgico al de las estatinas de alta potencia si cree necesario potenciar su efecto hipolipemiante.

Los efectos secundarios de las estatinas dependen de la dosis y, aunque clínicamente alcanzan a un 10% de los tratados a dosis máximas, no conllevan riesgo, salvo excepcionalmente.

Son motivo de controversia y debate las diferencias entre la guía europea, con objetivos de cifras de cLDL, y la guía estadounidense, con estatinas de potencia variable. Quizá las diferencias entre las guías mencionadas no sean tan relevantes para la práctica clínica como podría parecer inicialmente. En la mayoría de los pacientes en prevención secundaria, las cifras objetivo única-

mente se alcanzan utilizando las estatinas más potentes. No debemos perdernos debatiendo las discordancias entre las guías, lo que crea dudas sobre la eficacia de sus indicaciones, sino resaltar que lo que reduce el beneficio del tratamiento hipolipemiante «en el mundo real» es no seguir alguna de las guías (alcanzando valores de cLDL < 70 mg/dl o tratando con estatinas de alta intensidad a los pacientes de mayor riesgo), el incumplimiento terapéutico del paciente y la inercia terapéutica en las visitas sucesivas<sup>17</sup>.

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno

## ■ Bibliografía

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
2. Olsson JP, Pfizer DM. CTT meta-analysis: efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
3. Sniderman AD, Thanassoulis G, Couture P, et al. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012;6:303-9.
4. Kotsev K, QoodD, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European SOciety of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J PRev Cardiol*. 2015 Feb 16.
5. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, De Pablo C, Calderon A. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología. *Estudio CINHTIA. Rev Clin Esp*. 2008;208:400-4.
6. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:270-277.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
9. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-7.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
11. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:421-30.
12. Taylor F, Huffman M et al. Cochrane 2013. Statin benefits compared to adverse effects. 2013 Cochrane review.
13. Statin-Associated Muscle Symptoms: Impact on Statin Therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 Mar 17 [Epub ahead of print].
14. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: An analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015. doi: 10.1016/SO140-636(14)61730-X
15. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med*. 2008;23:1182-6.
16. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatine. *Am J Cardiol*. 2014;114:1682-9.
17. Lazaro P, Murga N, Aguilar D, et al. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. *Estudio Inercia. Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428-37.

# Impacto farmacoeconómico de las estatinas de alta potencia en la prevención cardiovascular

Juan Cosin Sales\*

Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

## ■ Introducción

Como bien se ha comentado en distintas partes de esta monografía, en prevención cardiovascular el uso de estatinas es indiscutible, dada su contrastada eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares y la buena tolerabilidad. Por este motivo, las estatinas son fármacos prescritos con mucha frecuencia. En 2010, las estatinas supusieron un alto porcentaje del gasto farmacéutico de nuestro país (6,38%)<sup>1</sup>, y la atorvastatina de Pfizer (Lipitor®) figura en la lista Forbes<sup>2</sup> como el fármaco con mayor recaudación absoluta de todos los tiempos en todo el mundo, pues ha generado ingresos por valor de 141.000 millones de dólares. Por estos motivos, parece necesario introducir un uso racional de las estatinas, cuya elección se base tanto en la eficacia como en el coste que supone su utilización.

En la práctica clínica, cuando tenemos que tratar a un paciente con una estatina, normalmente empezamos fijando un objetivo terapéutico de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que dependerá de su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Según ese objetivo de cLDL, habrá estatinas que lo alcanzarán y otras que no. Dentro de las que sí pueden alcanzar ese objetivo terapéutico, podremos elegir una u otra pensando únicamente en el precio o en algo más complejo, que es el coste-efectividad, porque la estatina más barata no tiene por qué ser la más coste-efectiva. El presente artículo trata de dilucidar la importancia del coste-efectividad a la hora de elegir una estatina (figura 1) y algunas claves sobre esto.

## ■ Mínimas nociones sobre farmacoeconomía

A la hora de decidir si debemos utilizar la estatina A porque cuesta 3 euros en lugar de la estatina B que cuesta 20 euros por mes de tratamiento, podemos fijarnos únicamente en su coste en farmacia o hacer un análisis más profundo, y pensar que el tratamiento B, aunque es más caro, puede tener beneficios adicionales, como una mayor reducción del cLDL, lo que conllevará una reducción de eventos cardiovasculares, que también tienen un coste (ingresos en cuidados intensivos, implante de *stents*, bajas laborales, etc.), que en muchas ocasiones será muy superior al posible ahorro generado por el menor coste de la estatina A. Los estudios farmacoeconómicos pretenden dilucidar si el mayor coste de la estatina B se compensa por sus mayores beneficios.

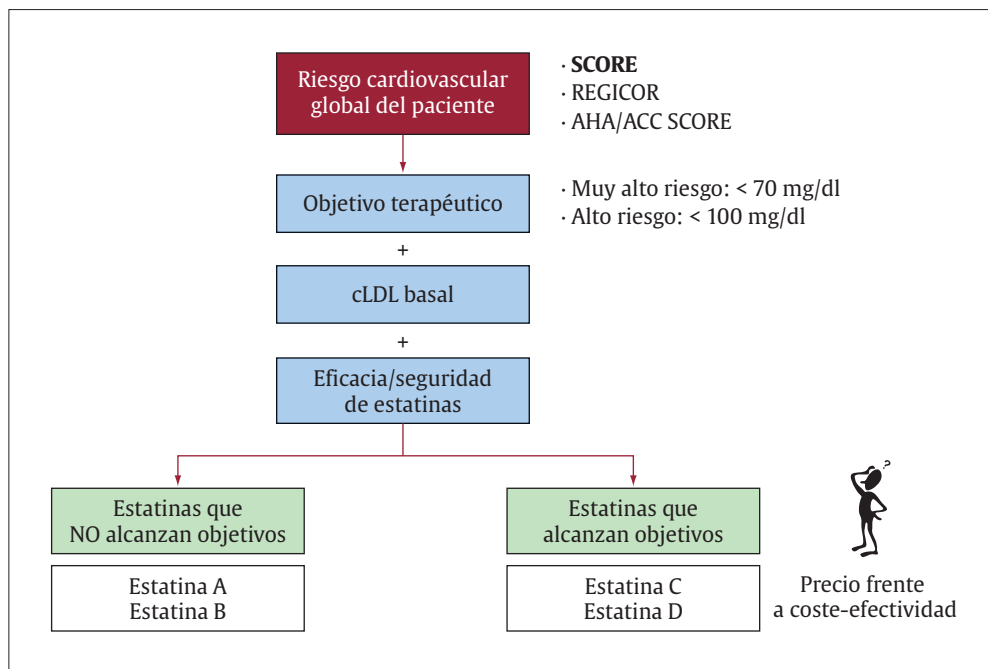
Podemos definir farmacoeconomía como la aplicación de la evaluación económica para la utilización más racional de los fármacos mediante estudios de coste-efectividad, que permiten definir cuáles son las estrategias o tratamientos que proporcionan el mayor beneficio clínico a un coste asumible por el Sistema Nacional de Salud. En estos estudios, el beneficio clínico se cuantifica como unidades de calidad de vida (años de vida ajustados por calidad [AVAC]), y el coste-efectividad asociado al tratamiento se valora en coste por unidad de beneficio (€/AVAC): es lo que se denomina razón de coste-efectividad incremental (RCEI).

Un AVAC es el producto aritmético de la esperanza de vida combinada con una medida de la calidad de vida en los años restantes. El cálculo es relativamente simple; se sopesa la cantidad de

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcosinsales@gmail.com (J. Cosin Sales).





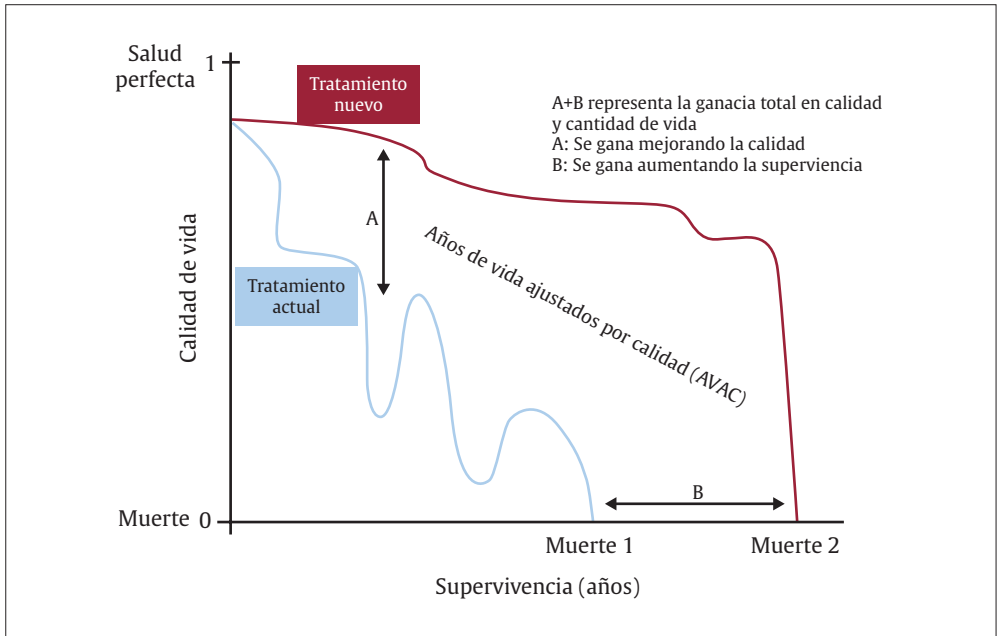
**Figura 1** Proceso de elección de una estatina. AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

tiempo que es probable que pase una persona en un estado de salud en particular con una puntuación de utilidad procedente de valoraciones estándar. En dichos sistemas de valoración, 1 equivale a una salud perfecta y 0, a la muerte (figura 2)<sup>3,4</sup>. Si una intervención proporciona una salud óptima durante 1 año adicional, produciría 1 AVAC. Igualmente, una intervención que ofreciera 2 años más de vida con un estado de salud de 0,5 equivaldría a 1 AVAC.

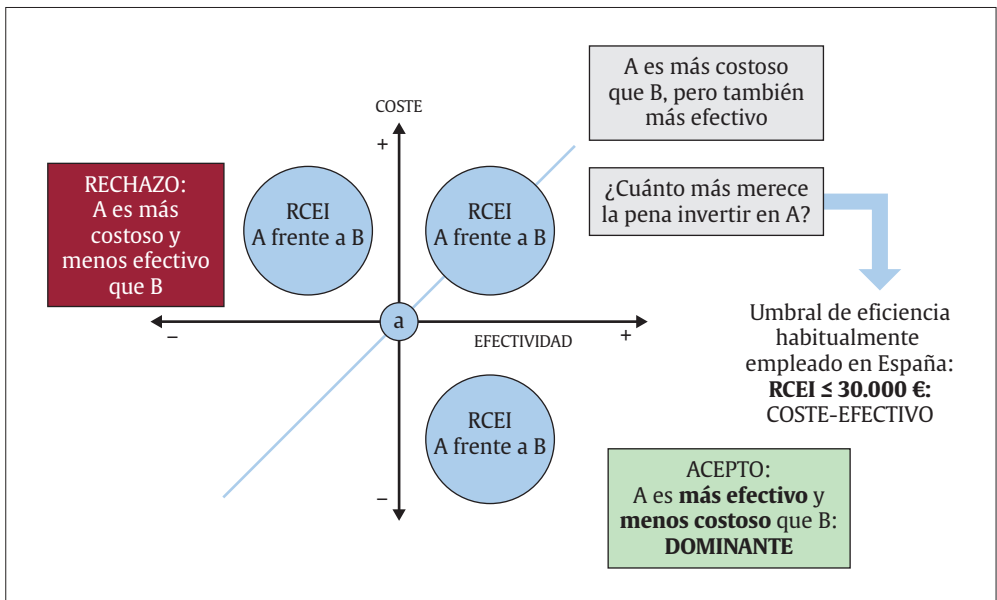
Para calcular la RCEI tendremos que relacionar este efecto con su coste, el coste por AVAC. Por ejemplo, si un nuevo tratamiento proporcionara 0,5 AVAC adicionales y el coste por paciente del nuevo tratamiento fuera 5.000 €, la RCEI sería 10.000 €/AVAC (5.000/0,5).

La figura 3 representa el plano de coste-efectividad, que es una representación visual de los efectos y costes incrementales y sus incertidumbres. Está formado por cuatro cuadrantes que expresan diferencias, que pueden ser positivas o negativas, entre un tratamiento y su comparador. Los valores de los ejes horizontal (x) y vertical (y) son incrementales. El eje x define diferencias de efectividad (resultados en salud), mientras que el eje y define diferencias de costes. La toma de decisiones en cada uno de los cuadrantes es distinta. Así, al comparar si una alternativa es más efectiva y al mismo tiempo más barata, estaremos en el inferior derecho, y se denominará una alternativa dominante, que siempre debería adoptarse, ya que va a conseguir maximizar la salud de la población a un menor coste. En el cuadrante superior izquierdo, la alternativa es menos efectiva y más costosa, la alternativa dominada, que se debería rechazar, ya que de aceptarse produciría peores resultados a un coste mayor. Los cuadrantes más habituales y más complicados son el superior derecho y el inferior izquierdo. En estos casos para la toma de decisiones debemos evaluar la RCEI y definir cuánto es lo máximo que estamos dispuestos a pagar por una ganancia en salud. En España, el umbral comúnmente aceptado para definir un fármaco como coste-efectivo es el de RCEI < 30.000 €/AVAC<sup>5</sup>.





**Figura 2** Comparación de dos tratamientos. En el gráfico se aprecia que los años de vida ajustados por calidad dependen de la calidad y cantidad de vida que aporta un tratamiento sobre otro.



**Figura 3** Plano de coste-efectividad, comparando los fármacos A y B. RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

## ■ ¿Qué estatinas son más coste-efectivas?

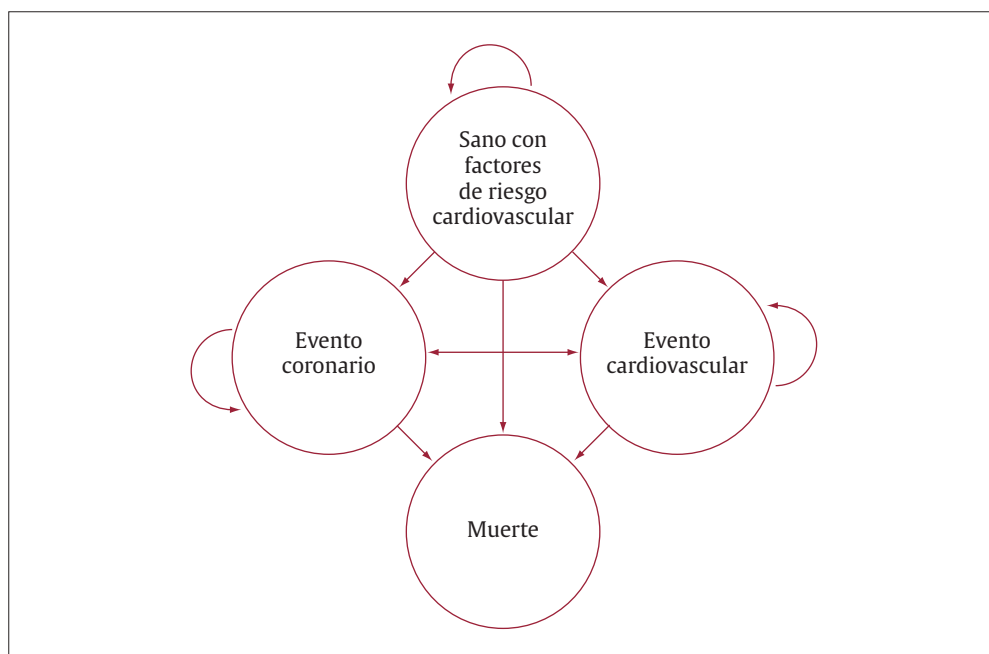
Fuera de España, varios trabajos recientes en el Reino Unido<sup>6</sup>, Grecia<sup>7</sup>, Suecia<sup>8</sup> y Estados Unidos<sup>9</sup> han estudiado el coste-efectividad de las distintas estatinas en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diferentes perfiles de riesgo. Esos estudios evaluaron el coste-efectividad de las distintas estatinas basándose en la estimación del riesgo de sufrir eventos coronarios calculado con el modelo probabilístico de Framingham, elaborado en población estadounidense, y limita el cálculo del riesgo a las manifestaciones coronarias de la enfermedad arteriosclerótica. El estudio griego es la excepción, ya que el riesgo de mortalidad cardiovascular se calculó con base en el SCORE, mientras que el riesgo de eventos no mortales se calculó según Framingham. En general, estos estudios, con sus particularidades antes comentadas, coinciden en confirmar que las estatinas son claramente coste-efectivas en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular<sup>6</sup> y en concreto, las estatinas más potentes, atorvastatina y sobre todo rosuvastatina, son más coste-efectivas en este grupo de pacientes<sup>7-9</sup>.

Aunque los estudios internacionales tienen su interés, siempre es importante valorar el coste-efectividad en cada país, ya que los costes de los fármacos, procesos médicos, bajas laborales, etc., varían sustancialmente. Recientemente en España el coste efectividad de las estatinas se ha analizado en distintos estudios. En el primero de ellos, Ruiz et al<sup>10</sup> crearon unas tablas que relacionaban el coste de cada tratamiento hipolipemiente (48 en total, incluidas combinaciones con ezetimiba) con su eficacia reductora del cLDL, dando como resultado un índice comparativo del coste por cada unidad porcentual de reducción de cLDL. Este estudio, aunque pueda tener una utilidad práctica para conocer cuál es la estrategia más económica para lograr determinada reducción de cLDL en un paciente concreto, no nos sirve a la hora de estimar qué tratamiento es más coste-efectivo, ya que no tiene en cuenta gastos distintos del coste del fármaco.

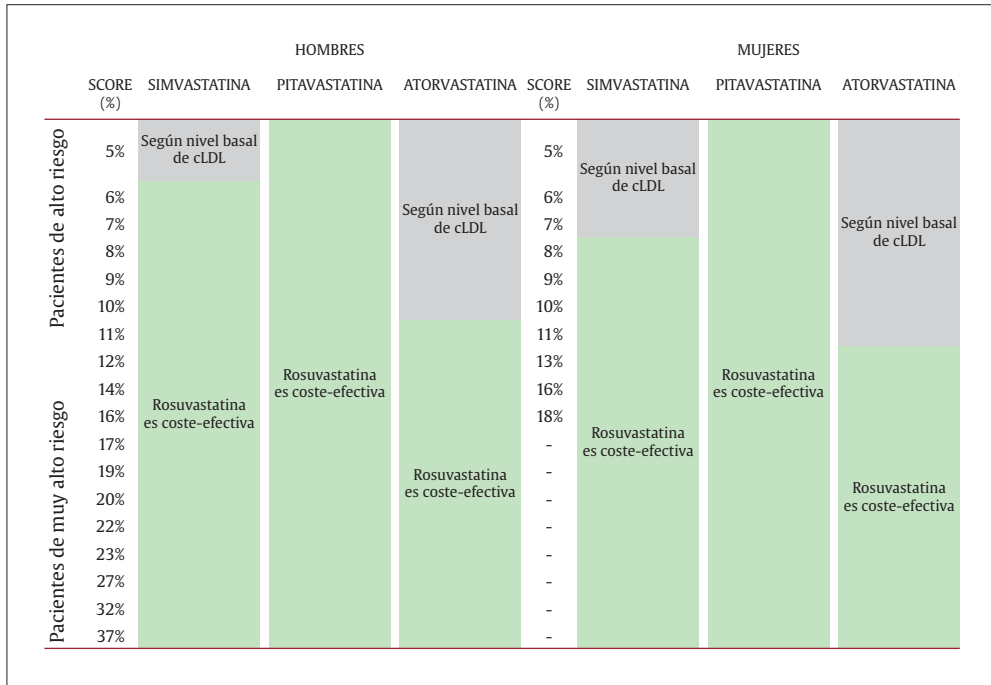
Posteriormente, Plans-Rubió<sup>11</sup> evaluó el coste-efectividad de distintas estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina, y la combinación con ezetimiba) teniendo en cuenta como medidas de eficacia únicamente el porcentaje de reducción de cLDL y la proporción de pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico de cLDL según el riesgo cardiovascular. Los resultados mostraron que la rosuvastatina era la estatina más coste-efectiva para alcanzar el nivel óptimo de cLDL en pacientes con riesgo coronario alto, mientras que en pacientes con riesgo coronario bajo o moderado, era la simvastatina. No obstante, esta es una estimación simplista de los costes, ya que no tiene en cuenta el dinero ahorrado con la reducción de eventos cardiovasculares (ahorro en hospitalizaciones, *stents*, bajas laborales, etc.). Otro estudio español de Barrios et al<sup>12</sup> llevó a cabo un análisis de coste-efectividad más completo, que evaluaba la rosuvastatina frente a la atorvastatina genérica, con un modelo basado en las ecuaciones de riesgo de Framingham y en valores de eficacia de reducción del riesgo basados en el ensayo STELLAR<sup>13</sup>, utilizando un modelo de Markov que simulaba el curso clínico del paciente dislipémico de alto riesgo cardiovascular. Con todo esto calcularon la RCEI basada en €/AVAC de cada uno de los tratamientos para pacientes de alto riesgo en prevención primaria con un objetivo de cLDL < 100 mg/dl y para pacientes en prevención secundaria con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl. Los resultados mostraron de nuevo que la rosuvastatina es una terapia coste-efectiva en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo en la mayoría de los subgrupos de riesgo analizados, y más todavía en prevención secundaria, en la que la rosuvastatina resultaba coste-efectiva en todos los subgrupos, salvo para mujeres no fumadoras por encima de los 60 años. No obstante, entre las limitaciones de este trabajo destaca que utiliza la estimación de riesgo de Framingham basada en los eventos totales, que resulta menos precisa que el cálculo de los eventos mortales solamente, ya que la inclusión de los eventos no mortales depende de distintas variables, como la definición del evento o de las pruebas diagnósticas utilizadas. Además este trabajo no incluía simvastatina o pitavastatina, y desde su publicación, las estatinas genéricas han sufrido nuevas reducciones de precio. Hemos tratado de solventar estas limitaciones del trabajo de Barrios et al<sup>12</sup> en un nuevo análisis fármaco-económico, que se acaba

de publicar<sup>14</sup>, en el que hemos valorado el coste-efectividad de la rosuvastatina frente a estatinas de intensidad moderada (simvastatina y pitavastatina) y alta (atorvastatina), aplicando el riesgo cardiovascular del paciente según SCORE, el descenso de cLDL y el número de eventos y muertes cardiovasculares potencialmente evitables gracias a la reducción del cLDL conseguida por la estatina utilizada, de acuerdo con la predicción de eventos cardiovasculares mortales basados en las ecuaciones de SCORE y utilizando un modelo de Markov (figura 4) en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto. En nuestro trabajo, al igual que en los previos, la rosuvastatina resulta coste-efectiva frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en el ámbito de la asistencia sanitaria subvencionada en España en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, con una RCEI (€/AVAC) por debajo del umbral habitualmente establecido en España (30.000 €/AVAC)<sup>5</sup> en la mayoría de los casos. Estos resultados de RCEI (€/AVAC) nos indican que la reducción de eventos conseguida por una mayor reducción del cLDL, y por tanto, el ahorro en el manejo de estos eventos, es significativamente superior utilizando rosuvastatina que con las demás estatinas. Es decir, como la eficacia de una estatina se expresa en porcentaje de reducción de cLDL, cuanto más alto es el nivel basal de cLDL del perfil de paciente seleccionado, mayor será la reducción en el número de eventos cardiovasculares, que es la principal variable determinante de los resultados de coste-efectividad en nuestro análisis.

La figura 5 resume los principales hallazgos de nuestro análisis, en los que la rosuvastatina es más coste-efectiva en pacientes de riesgo alto frente a la simvastatina (SCORE > 8% en mujeres y > 6% en varones), cuya eficacia es menor que con rosuvastatina, y en pacientes de riesgo muy alto frente a la atorvastatina (SCORE > 11% en mujeres y > 10% en varones), cuya eficacia es más cercana a la de rosuvastatina. Además, la rosuvastatina resulta dominante (más efectiva y menos costosa) que la pitavastatina tanto en mujeres como en varones con riesgo cardiovascular mortal a 10 años alto y muy alto (SCORE  $\geq$  5%).



**Figura 4** Diagrama del modelo de Markov con cuatro estados de salud.



**Figura 5** Resumen de los resultados de coste-efectividad (razón de coste-efectividad incremental [RCEI] = euros/año de vida ajustado por calidad [AVAC]) de la rosuvastatina frente a simvastatina, pitavastatina y atorvastatina en los perfiles de pacientes con riesgo SCORE alto y muy alto. La rosuvastatina resulta coste-efectiva en la mayoría de los escenarios y es dominante (más efectiva y menos costosa) que la pitavastatina tanto en mujeres como en varones con riesgo cardiovascular mortal a 10 años alto y muy alto (SCORE ≥ 5%). cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

## ■ Influencia de la adherencia en el coste-efectividad de las estatinas

Un reciente estudio farmacoeconómico finlandés ha demostrado que la falta de adherencia terapéutica a las estatinas, especialmente cuando es < 50%, reduce su coste-efectividad en prevención primaria, incluso utilizando estatinas genéricas<sup>15</sup>. No obstante, no parece que estos datos se reproduzcan en poblaciones de mayor riesgo cardiovascular. Lo que sí parece claro es que, además de esforzarnos por pautar la estatina más coste-efectiva, tendremos que convencer al paciente de que tiene que tomar el tratamiento, ya que en caso de no mantener una buena adherencia, se puede reducir su coste-efectividad.

## ■ Conclusiones

Las estatinas son fármacos altamente eficaces en prevención cardiovascular, por lo que su uso es cada vez más frecuente, lo que se asocia a un gasto farmacéutico mayor. No obstante, tal y como hemos visto a lo largo del capítulo, la estatina más barata no suele ser la más coste-efectiva, especialmente en pacientes de riesgo cardiovascular alto y muy alto, en los que la reducción de cLDL se asocia a mayor beneficio clínico. Parece, pues, que en este grupo de pacientes, la atorvastatina y especialmente la rosuvastatina resultan más coste-efectivas y, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, deberían convertirse en nuestra primera opción terapéutica.

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno.

## ■ Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2011;35:124-8.
2. King S. The Best Selling Drugs Since 1996 – Why AbbVie's Humira Is Set To Eclipse Pfizer's Lipitor. Disponible en: <http://www.forbes.com/sites/simonking/2013/07/15/the-best-selling-drugs-since-1996-why-abbvies-humira-is-set-to-eclipse-pfizers-lipitor/>
3. Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan*. 2006;21:402-8.
4. Phillips C, Thompson G. *Health economics* (2nd edition) (2009). Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/QALY>
5. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto J. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16:334-43.
6. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. Systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-160.
7. Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:135-43.
8. Gandhi SK, Jensen MM, Fox KM, Smolen L, Olsson AG, Paulsson T. Cost-effectiveness of rosuvastatin in comparison with generic atorvastatin and simvastatin in a Swedish population at high risk of cardiovascular events. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:1-11.
9. Montouchet C, Ruff L, Balu S. Budget impact of rosuvastatin initiation in high-risk hyperlipidemic patients from a US managed care perspective. *J Med Econ*. 2013;16:907-16.
10. Ruiz A, Gordillo FJ, Arraz E, Hermosa JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:119-25.
11. Plans-Rubio P. The cost-effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369-82.
12. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Álvarez C. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ*. 2012;15:1-10.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
14. Cosin Sales J, Fuentes Jiménez FJ, Mantilla Morató T, Ruiz E, Becerra V, Aceituno S, et al. Coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto en España. *Clin Invest Arterioscler*. 2015 [Epub ahead of print].
15. Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, Martikainen J. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence e Estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis*. 2015;239:240-7.







Área  
Cardiovascular